

SONDERDRUCK AUS

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN, UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 14

14. DEZEMBER 1935

Nr. 50, S. 1784/1786

DAS ELEKTROKARDIOGRAMM IM SCHWEREN HYPOGLYKÄMISCHEN SHOCK.

Von

Dr. A. DE CHÂTEL*, Szeged (Ungarn) und Dr. CH. PALISA.

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. H. EPPINGER)
und der Psychiatrischen Universitätsklinik, Wien (Vorstand: Prof. O. PÖTZEL).

Die Wirkung des Insulins bzw. des durch Insulin verursachten hypoglykämischen Zustandes auf die Herzstätigkeit, ist sowohl klinisch wie auch experimentell vielfach untersucht worden. Die ersten diesbezüglichen ausführlichen Arbeiten stammen von HAYNAL, von SCHÄFFER, BUCKA und FRIEDLÄNDER, ferner von HAYNAL, WIDOWSKY und GYÖRGYI, die die Folgen von intravenös verabreichten kleinen Insulindosen (15—20 E.) sowohl an Herzgesunden als auch an Herzkranken elektrokardiographisch registrierten. Bereits bei diesen Untersuchungen ergaben sich Befunde, die durch spätere Arbeiten bestätigt werden konnten. Die Untersucher fanden, daß nach Einspritzung des Insulins sowohl bei herzgesunden Patienten, in erster Linie jedoch bei solchen mit geschädigtem Myokard im Ekg. vorübergehend charakteristische Veränderungen auftreten, die mit Sicherheit auf eine Schädigung des Herzmuskels schließen lassen. Es handelt sich um eine Abflachung und um ein Niedrigerwerden der T-Zacke, um eine Verbreiterung des QRS-Komplexes, und Auftreten einer Sinusarrhythmie, verschiedener Extrasystolen, A.V.-Rhythmus, Vorhofflimmern, Verlängerung der Überleitungszeit.

Die wichtige Frage, ob diese Ekg.-Veränderungen durch einen Mangel an Glykogen, oder durch irgendeine andere schädliche Wirkung des Insulins ausgelöst werden, ist nicht endgültig beantwortet worden. Für die zweitgenannte Möglichkeit spricht neben anderem auch der Befund von HETÉNYI, daß der Herzmuskel von Kaninchen selbst durch große Insulinmengen, bei schwerer Hypoglykämie nicht glykogenärmer wird, ferner, daß die Ekg.-Veränderungen durch Traubenzuckerzufuhr nicht zu beheben sind und schließlich, daß sie bei spontaner Hypoglykämie nicht auftreten. Sehr ausführlich, unter Berücksichtigung der ganzen Literatur zu

* Staatl. Stipendist des Collegium Hungaricum, Wien.

dieser Frage, wurde die gesamte Kreislaufwirkung des Insulins in neuerer Zeit von F. PENATI und G. BAROFFIO behandelt.

Zufolge der geschilderten, vielfach bestätigten Beobachtungen, gilt das Insulin als ein Mittel, mit dem man besonders bei krankem Myokard vorsichtig umzugehen hat, da selbst bei niedriger Dosierung elektrokardiographisch sicher nachweisbare Angina pectoris-Anfälle ausgelöst wurden.

An der Psychiatrischen Klinik in Wien werden nach dem Vorschlag von SAKEL Schizophreniekranken mit großen Insulindosen Monate hindurch behandelt. Die Patienten werden täglich in einen schweren hypoglykämischen Zustand — Schweißausbruch, evtl. myoklonische Zuckungen, psychomotorische Unruhe, schließlich Koma — gesetzt, aus dem sie durch Zufuhr einer entsprechenden Zuckermenge nach einer gewissen Zeit geweckt werden. Die Behandlung wird mit kleinen intramuskulären Injektionen von 15 bis 20 E. Insulin begonnen und durch allmähliche Steigerung der Dosis bis zum Auftreten des hypoglykämischen Shocks fortgeführt. Diese Shockdosis erhält der Kranke sodann täglich mit Einschaltung einzelner Rasttage, bis die psychische Besserung erreicht ist. Höchstwahrscheinlich ist es dieser vorsichtig durchgeführten Behandlung zu verdanken, daß der Kreislaufapparat der Patienten die täglichen schweren Shockzustände schadlos erträgt. Hierbei handelt es sich nicht um eine Gewöhnung an die hohen Insulindosen, da die Shockdosis — wenn einmal erreicht — ständig dieselbe bleibt, unter Umständen sogar herabgesetzt werden kann. Es ist richtiger, von einer Anpassung des Kreislaufapparates an die im Shock geänderten Zirkulationsverhältnisse zu sprechen. Seltener treten während der Behandlung epileptiforme Anfälle auf, die zumeist in einem von der Norm abweichenden Shockzustand in Erscheinung treten; dieser ist durch das Fehlen des normalen Schweißausbruches, Tachykardie, charakterisiert. Solche Zustände gehen unter sehr bedrohlichen Zeichen von seiten des Kreislaufes vor sich und müssen durch Zuckerzufuhr sofort unterbrochen werden*.

Es wurden bei 19 in Behandlung stehenden Patienten in den verschiedenen Stadien der Insulinwirkung Ekg.-Aufnahmen verfertigt; und zwar vor der Injektion, 30, 45, 60 Minuten, 1 $\frac{1}{2}$, 2 evtl. auch 3 Stunden nach der Injektion, je nach der Dauer des Shockzustandes. Bei einer Anzahl von Patienten wurden auch nach der Unterbrechung des Komas Ekg.-Aufnahmen gemacht. Die verabreichten Insulindosen schwanken zwischen 25 und 130 Einheiten, die stets intramuskulär injiziert wurden. Ein Teil der Kranken stand schon seit ein bis mehreren Monaten in Insulinbehandlung.

In der Tabelle 1 sind die elektrokardiographischen Befunde bei den untersuchten Fällen zusammengestellt. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß einige Fälle trotz größter Insulindosen in schwerstem hypoglykämischen Shock gar keine Ekg.-Veränderungen zeigten, und die anderen Fälle nur Erniedrigungen der T-Zacke in den Extremitätenableitungen aufwiesen.

* Zwei, von uns im Laufe der vorliegenden Untersuchungen beobachtete Fälle zeigten weder vor, noch nach solchen Anfällen besondere Ekg.-Veränderungen, was dafür spricht, daß diese das Myokard unberührt lassen.

Tabelle 1. Verhalten der T-Zacken der untersuchten Fälle im hypoglykämischen Zustande.

Fall	Alter	Injizierte Insulin-E.	Blutzucker	T ₁	T ₂	T ₃	T thor.
1	27	70	45	unveränd.	unveränd.	unveränd.	erhöht
2	36	70	28	unveränd.	niedriger	negativ	unveränd.
3	19	100	24	niedriger	niedriger	unveränd.	unveränd.
		bis 80					
4	24	80	35	niedriger	flach	unveränd.	unveränd.
5	23	80	87	niedriger	niedriger	niedriger	niedriger
6	30	65	31	unveränd.	niedriger	niedriger	flach, biph.
7	18	35	45	niedriger	flach	unveränd.	unveränd.
8	29	50	54	flach	flach	unveränd.	flach
9	34	130	20	unveränd.	unveränd.	unveränd.	unveränd.
10	24	90	20	niedriger	niedriger	niedriger	niedriger.
11	28	30	21	niedriger	niedriger	niedriger	unveränd.
12	37	50	35	niedriger	niedriger	unveränd.	niedriger
13	25	50	47	niedriger	niedriger	niedriger	niedriger
14	34	110	35	niedriger	niedriger	unveränd.	biph.
15	37	35	74	unveränd.	unveränd.	unveränd.	unveränd.
16	19	35	35	unveränd.	unveränd.	unveränd.	unveränd.
17	27	50		unveränd.	unveränd.	unveränd.	niedriger
18	17	25	62	niedriger	niedriger	niedriger	negativ
19	37	50	90	unveränd.	unveränd.	unveränd.	unveränd.

Abb. 1 zeigt das Ekg. vom Falle 1. Es handelt sich um einen Mann von 27 Jahren, der bereits seit einem Monat in Behandlung stand. Die Kurve B wurde $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion von 70 E. i. m. Insulin in typischem hypoglykämischen Zustande, mit einem Blutzuckerwert von 45 mg% verfertigt, und zeigt, mit der vor der Injektion gemachten Aufnahme verglichen (Kurve A), außer einer Pulsbeschleunigung keine wesentlichen Veränderungen. Abb. 2 zeigt die Aufnahmen eines 24jähr. Kranken, der seit 45 Tagen in Behandlung stand, $1\frac{1}{2}$ Stunden nach 40 E. Insulin i. m. Der Blutzuckerwert betrug 45 mg%, der Pat. war vollkommen munter, ohne jegliche Zeichen einer Hypoglykämie; das Ekg. im Hypoglykämie-stadium zeigt eine deutliche Abflachung der T-Zacke in allen Ableitungen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind im folgenden zusammengefaßt:

1. Die Kranken hatten vor der Injektion ausnahmslos normale Elektrokardiogramme.

2. Die während der Insulinwirkung auftretenden Veränderungen zeigten sich meist nach 45 Minuten und blieben von da an bis etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde auch nach der Unterbrechung des Komass bestehen. Die Veränderungen sind in allen Fällen vollkommen gleichartig, und bestehen in einem Niedrigerwerden der T-Zacke. Besonders empfindlich erscheint die thorakale Ableitung vom linken Bein zur absoluten Herzdämpfung, welche mitunter auch dann eine vollkommene

Umkehr der T-Zacke nach Insulin aufwies, wenn wir mit den Extremitätenableitungen 1, 2 und 3 nichts beobachten konnten.

3. In 2 Fällen trat eine sehr mäßige Sinusarrhythmie auf, sonst konnten keine Rhythmusstörungen, keine Extrasystolen, wahrgenommen werden.

4. Die gefundenen Ekg.-Veränderungen standen in keiner Weise mit der Schwere des Shocks im Verhältnis. Kranke, die nach 1 Stunde post injectionem ruhig und munter dalagen, zeigten dieselben Veränderungen, wie später im tiefen Koma mit profusem Schweißausbruch, Areflexie, oder wie schließlich 15 Minuten nach Unterbrechung des Shocks. Wie unsere Abb. 1 zeigt, gab es auch Fälle, die trotz des tiefen Komas mit niedrigem Blutzucker überhaupt keine Ekg.-Veränderungen aufwiesen. Die erhobenen Ekg.-Befunde sind also trotz des sehr schweren hypoglykämischen Zustandes — wir sahen Blutzuckerwerte bis 20 mg % — keineswegs als schwere Veränderungen zu bezeichnen und stimmen mit jenen, die von den früheren Autoren gefunden wurden, nicht überein. Wir haben trotz der vielfach höheren Insulindosen, weder ernste Rhythmusstörungen, noch eine Verbreiterung des QRS-Komplexes, noch Negativwerden der T-Zacke in der ersten oder zweiten Ableitung beobachtet, allerdings bei Herzgesunden. Es zeigt sich somit ein gewisser Gegensatz zwischen unseren und den früheren Befunden, dessen Grund zu erörtern sowohl vom theoretischen wie auch vom praktischen Standpunkte aus wichtig erscheint.

Zunächst sei auf die Art der Insulindarreichung verwiesen. Die Injektion geschah bei uns stets intramuskulär, während bei den bisherigen Untersuchungen das Insulin fast ausnahmslos intravenös eingespritzt wurde. Nicht auszuschließen ist, daß die Resorption aus dem Muskelgewebe zu gewissen Veränderungen des Insulins führt, die keine so unmittelbare Schädigung des Herzmuskels zulassen, wie eine intravenöse Verabreichung. Es kann auch die Reinheit des verwendeten Insulins nicht unbeachtet bleiben; die ersten ähnlichen Untersuchungen wurden noch zu Anfang der Insulinära durchgeführt, als die Herstellung zweifellos noch unvollkommener war als heute; schließlich muß das Alter und der Zustand des Herzens der Kranken in Betracht gezogen werden; die bisher Untersuchten waren vorwiegend Diabetiker, Patienten, bei welchen eine Schädigung des Myokards mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden kann (status post influenzam). Unsere Patienten sind hingegen zum größten Teil junge Individuen mit gesundem Herzen. Wie empfindlich das Herz von Kranken mit einer Coronarsklerose auf kleine Insulindosen reagiert, zeigt eine neuere Beobachtung von SCHÖNBRUNNER.

Auf den Wirkungsmechanismus des Insulins kann hier nicht näher eingegangen werden. Unsere Befunde bestätigen die wiederholt festgestellte Tatsache, daß die Behebung der

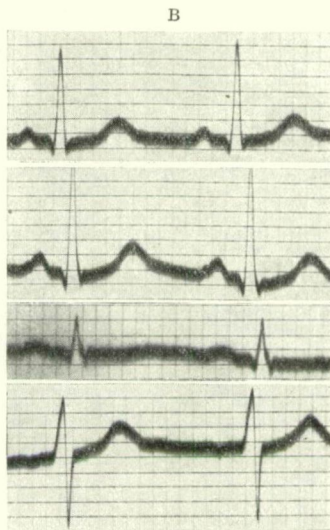
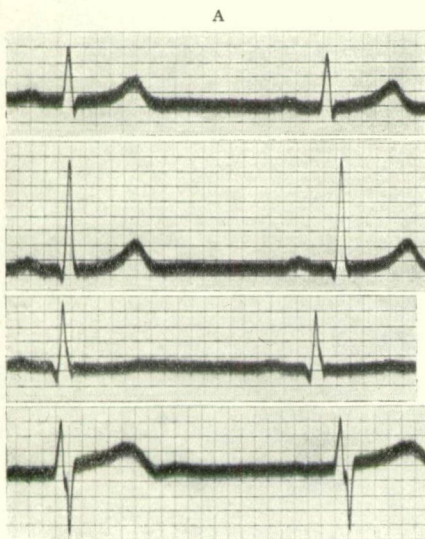


Abb. 1. Ablt. I, 2, 3 und thorakale; A vor, B nach der Injektion von 70 E Insulin. Blutzucker 45 mg%, Patient in typischem hypoglykämischen Zustand. Keine Änderung der T-Zacke.

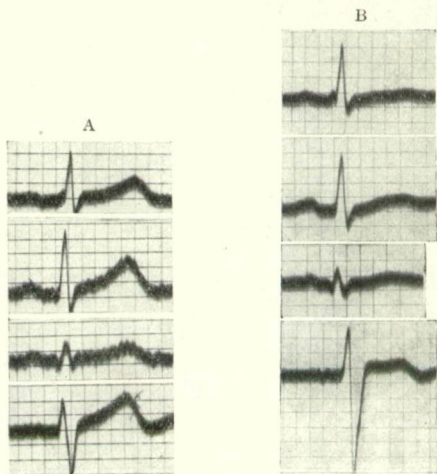


Abb. 2. Ablt. I, 2, 3 und thorakale. A vor, B nach 40 E. Insulin i. m. Patient ist munter, keine Zeichen der Hypoglykämie, obwohl der Blutzuckerwert 45 mg% beträgt. T-Zacken in allen Ableitungen abgeflacht.

Hypoglykämie nicht zur prompten Rückbildung der Ekg.-Veränderungen führt. Es liegt also eine Störung vor, die zwar durch den hypoglykämischen Zustand herbeigeführt wurde, die aber durch die Behebung dieses Zustandes nicht zum sofortigen Verschwinden gebracht werden kann. Diese Rückbildung war jedesmal restlos, und die Insulinbehandlung führte auch nach monatelanger Dauer, wobei täglich schwere hypoglykämische Zustände erzeugt wurden, zu keiner — elektrokardiographisch feststellbaren — bleibenden Veränderung der Herzmuskulatur.

Von Interesse im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen ist auch die Frage, ob an den beobachteten Ekg.-Veränderungen — also der Schädigung des Myokards — die Hypoglykämie also solche oder, wie es von HAYNAL und den meisten Autoren angenommen wird, irgendwelche toxische Wirkungen des Insulins die Schuld tragen. Um der Lösung dieses Problems näherzukommen, stehen 2 Wege zur Verfügung: Verfertigung von Aufnahmen nach Unterbrechung des Shocks durch Zufuhr großer Zuckermengen, und zweitens Verabreichung großer Insulindosen bei gleichzeitiger Zuckerzufuhr, wodurch der hypoglykämische Zustand vermieden wird, und somit die angenommene direkte Wirkung des Insulins rein studiert werden kann (HAYNAL).

Unsere Untersuchungen führten — wie bereits angedeutet wurde — zu dem Ergebnis, daß die im Koma gefundenen Ekg.-Veränderungen bei den verschiedenen Patienten verschieden lange Zeit — meist $\frac{1}{4}$ —1 Stunde — hindurch bestehen blieben und dann restlos wieder verschwanden. Wir konnten nur bei einer Kranken mit Insulin gleichzeitig Zucker zuführen. Bei dieser einen Patientin zeigte das Ekg. nach der ziemlich hohen Insulindosis (65 Einheiten) gar keine Ekg.-Veränderungen, obwohl dieselbe Kranke nach derselben Insulinmenge ohne Zuckerzufuhr eine deutliche Abflachung der T-Zackung in Abl. 2 aufwies.

Wir möchten auf Grund unserer Beobachtungen in dieser Frage keine endgültige Stellung nehmen, wollen jedoch darauf hinweisen, daß die erhobenen Befunde keineswegs für die Annahme einer unmittelbaren toxischen Wirkung des Insulins sprechen. Tatsache ist, daß die Abflachung der T-Zacke früher oder später durch die Zuckerzufuhr doch wieder zur Rückbildung gebracht wird und man könnte nach unseren vorliegenden Erfahrungen mit demselben Recht von einer durch die Insulinwirkung herbeigeführten Myokardveränderung anderer Art sprechen, die für ihre Rückbildung eine gewisse Zeit beansprucht, wie von einer direkten toxischen Insulinwirkung.

Aus unseren Untersuchungen wollen wir folgende praktische Schlüsse ziehen:

1. Das Insulin hat auf das *gesunde Herz* scheinbar doch nicht die gefürchtete schädliche Wirkung, die im allgemeinen

angenommen wird. Auch bei sehr niedrigen Blutzuckerwerten wurden normale Ekg. geschrieben.

2. Von bleibenden Veränderungen infolge von Monate hindurch täglich herbeigeführten schweren hypoglykämischen Zuständen läßt sich, wie unsere Ekg.-Aufnahmen zeigen, nichts wahrnehmen.

3. Alle unsere Feststellungen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit vollkommen gesundem Myokard und können den bei Coronarerkrankungen nach Insulindarreichung erhobenen Befunden keineswegs widersprechen.

Literatur: VON HAYNAL, Klin. Wschr. 1925, 403 u. 1729. — VON HAYNAL, VIDOVSZKY und GYÖRGYI, Klin. Wschr. 1928, 1543. — HETÉNYI, Orv. Hetil. (ung.) 69, Nr 15, zit. von v. HAYNAL, VIDOVSZKY und GYÖRGYI, Klin. Wschr. 1928, 1543. — SCHÄFFER, BUCKA und FRIEDLÄNDER, Z. exper. Med. 57, 35 (1927). — F. PENATI e G. BAROFFIO, Arch. Sci. med. 55, 467 (1931). — SCHÖNBRUNNER, Med. Klin. 1935 (im Druck). — SAKEL, Wien. med. Wschr. 1935.